THESE

UR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

Maurice RAULT

Né à SAINT-JEAN-D'ANGÉLY (Charente-Inférieure), le 11 février 1888.

e l'Hémoglobinurie Paroxystique
CHEZ L'ENFANT

Rapports avec la Syphilis héréditaire

Président : M. le Professeur CHAUFFARD

PARIS
LIBRAIRIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
OLLIER-HENRY
Rue Monsieur-le-Prince (VI^e^ Ar^t^). (Anciennement 8 Rue Casimir-Delavigne)

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TESSIER
Pathologie chirurgicale	X.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	CHAUFFARD GILBERT DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONN
Clinique des maladies des voies urinaires	X.
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DES SAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

BALTHAZARD	DESGREZ	LECÈNE	OMBREDANNE
BERNARD	DUVAL Pierre	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GRÉGOIRE	LERI	RETTERER
BROCA André	GUENIOT	LŒPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CARNOT	JOUSSET André	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBE Marcel	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBECOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE		OKINCZYC	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinio émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considéré commepropres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation improbation.

A LA MÊMOIRE DE MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui nous a fait l'honneur de présider notre thèse.

HOMMAGE TRÈS RESPECTUEUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULES SEBILLEAU

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Médecin suppléant des Hôpitaux de Nantes

qui nous a inspiré le sujet de ce travail
et a bien voulu nous aider de ses conseils

HOMMAGE RECONNAISSANT ET RESPECTUEUX

INTRODUCTION

L'hémoglobinurie paroxystique se manifeste sous forme d'accès fébriles, provoqués généralement par le froid et caractérisés par l'émission d'urines rouges, colorées non par du sang en nature, mais par de l'hémoglobine dissoute. Isolée en 1864 par Harley, étudiée en France par Mesnet en 1881, cette affection a suscité depuis lors un nombre considérable de travaux de toute sorte.

Hénocque lui consacra un important article dans le Dictionnaire de Dechambre. Elle a été l'objet des thèses d'Azalbert, de Brandt, de Blanc, de Veeck. Les travaux de Hayem, de Robin, de Chauffard, de Jean Camus, de Widal et Rostaine en France, de Murri en Italie, de Donath et Landsteiner en Allemagne, contribuèrent à élucider son mécanisme pathogénique.

Mais ces différentes études ont surtout en vue soit l'hémoglobinurie paroxystique en général, soit l'hémoglobinurie paroxystique chez l'adulte.

Or c'est là une affection qui n'est pas exceptionnelle chez l'enfant, tout en étant plus rare chez lui que chez l'homme adulte. Elle se présente à cette époque de la vie sous un aspect clinique un peu particulier. En outre elle affecte des rapports étiologiques étroits avec la syphilis héréditaire à tel point que l'on pourrait ranger l'hémoglobinurie paroxystique parmi les accidents de l'héredo-syphilis.

A ces différents points de vue l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique infantile n'est pas sans intérêt. Il se trouve cependant qu'à notre connaissance elle n'a fait l'objet d'aucun travail d'ensemble.

C'est ce travail que nous avons essayé de faire sur les conseils de M. le Dr Sebilleau.

Nous avons divisé notre sujet de la façon suivante :

I. Etiologie.
II. Pathogénie.
III. Symptomatologie.
IV. Diagnostic.
V. Evolution et Pronostic.
VI. Traitement.
VII. Conclusions.
VIII. Observations.

ÉTIOLOGIE

L'Hémoglobinurie paroxystique est vraisemblablement une affection rare dans l'enfance, mais elle n'y est certainement pas exceptionnelle. Depuis qu'elle a été distinguée des hématuries infantiles, les observations se sont multipliées et Comby pouvait écrire en 1904 qu'il connaissait quatre-vingt-huit cas de cette affection survenus chez des enfants.

Il semble qu'on peut observer ce syndrome chez des enfants de tout âge. Quoique relativement moins fréquent au cours de la première enfance, il a été signalé chez des bébés de quelques mois. C'est ainsi qu'il a été vu chez des enfants de un an (Comby), de neuf mois (Hénocque), de sept mois (Wiltshire), de quatre mois (Francis).

D'après les cas publiés, le sexe semble être indifférent (Comby). On sait que l'hémoglobinurie paroxystique des adultes est beaucoup plus commune chez les hommes.

L'hémoglobinurie paroxystique peut parfois revêtir les allures d'une affection héréditaire et familiale. C'est ainsi que Trumpp a observé simultanément chez un garçon de huit ans et chez sa sœur âgée de cinq ans, tous les deux hérédo-syphilitiques, des accès typiques d'hémoglobinurie à frigore. Saunbdy a soigné un jeune hémoglobinurique dont le père mourut à trente-sept ans fort vraisemblablement hémoglobinurique et dont la sœur émettait constamment des traces d'hémoglobine.

L'hémoglobinurie paroxystique reconnaît des causes occasionnelles et des causes déterminantes.

Les causes occasionnelles étaient autrefois les seules admises. Elles sont encore aujourd'hui les mieux connues mais elles ne nous paraissent plus suffisantes à expliquer la maladie. Il faut ajouter que nous avons appris à connaître d'autres influences provocatrices de la crise que celle du froid et du refroidissement. Aussi l'appellation d'hémoglobinurie a frigore ne semble-t-elle plus tout à fait exacte.

Cependant le froid reste de beaucoup la plus importante des causes occasionnelles et sa valeur est telle qu'on peut réussir à provoquer à volonté les accès, et même à en graduer l'intensité, en faisant agir le froid sur les hémoglobinuriques. C'est ainsi que les crises ont pu être déterminées par une promenade au grand air (Variot), par le séjour dans une chambre non chauffée (Soltmann, Comby), ou même par l'éloignement de la source de chaleur dans une

chambre chauffée (Goetze), par des bains de pieds froids (Veeck). Rappelons que Chauffard a montré par une expérience classique que l'on pouvait amorcer ou même produire un accès chez un hémoglobinurique, en lui faisant plonger la main dans de l'eau glacée après avoir jeté une ligature autour du poignet. Il résulte de tout cela que l'hémoglobinurie est par définition une maladie hivernale. Toutefois les crises peuvent éclater en plein été sous l'influence de refroidissements. Enfin dans le cas rapporté par Guaita et Valvassori-Peroni, les paroxysmes dépendaient plutôt des changements de temps et des baisses barométriques.

L'influence de la fatigue musculaire, des exercices violents, de la marche a été mise en valeur par les observations de Hayem, de Robin, de Meyer Betz.

Le passage du décubitus à la station verticale peut suffire à faire apparaître les accidents. Il existe donc une hémoglobinurie orthostatique comparable à l'albuminurie orthostatique.

Selon certains auteurs il faudrait réserver un certain rôle étiologique aux chocs nerveux et aux émotions vives (Herman).

Les causes provocatrices sont donc assez nombreuses et très variées, mais ordinairement elles sont toujours identiques pour un même sujet. Cependant il semble qu'elles puissent alterner ou s'associer chez le même malade C'est ainsi que dans le cas rapporté par Tissier et Troisier, les accès étaient déterminés tantôt par le froid, tantôt par la fatigue.

Mais pour importantes qu'elles soient, ces causes occasionnelles ne nous fournissent pas une explication suffisante de ce processus pathologique. Elles ne font que révéler une sorte de diathèse qui relève de causes déterminantes encore imparfaitement connues.

Chez l'enfant, comme chez l'adulte, le paludisme peut être facteur d'hémoglobinurie. Nous n'avons trouvé aucune observation qui en fasse mention.

L'hémoglobinurie peut être liée à une néphrite aigüe ou chronique comme l'a constaté Bécart chez l'adulte.

Comby a observé un petit garçon de quatre ans qui faisait des crises d'hémoglobinurie à l'occasion de bronchites aigües avec adenopathie cervicale.

Baginski rapporte un cas d'hémoglobinurie paroxystique qu'il qualifie de parasitaire. Il a trouvé dans les urines d'un petit malade de trois ans, une forme non décrite d'entozoaire de la classe des hématodes.

Enfin Variot a soigné une petite fille de sept ans, hémoglobinurique, qui ne portait aucuns stigmates, mais dont le pere était mort d'encephalopathie saturnine.

Le role de ces différentes causalités apparait bien secondaire à côté de celui que joue la syphilis héréditaire dans l'étiologie de l'hémoglobinurie parosystique infantile. Les observations et les statistiques en donnent une démonstration éclatante.

L'heredo syphilis est souvent manifeste : la syphilis est avouée par les parents et l'enfant pré-

sente les différents stigmates de la maladie, triade complète (Gotze-Duckworth), kératite, dents d'Hutchinson, exostoses ; ou bien l'interrogatoire permet de découvrir dans le passé de l'enfant des accidents spécifiques (gommes, éruptions, coryza chronique) et dans les antécédents de la mère, des fausses-couches et des accouchements prématurés de fœtus morts et macérés. (Guaita et Valvassoni-Peroni).

Tous ces renseignements peuvent manquer ou être trop vagues pour permettre le diagnostic étiologique. La réaction de Wassermann peut alors permettre de déceler la syphilis inavouée ou ignorée des parents et l'heredo-syphilis latente de l'enfant. (Bruckner).

Enfin, le traitement spécifique joue le rôle d'une véritable pierre de touche de la nature de l'affection. Les succès obtenus par divers observateurs au moyen du mercure ou de l'iodure dans des hémoglobinuries infantiles apparemment essentielles, démontrent que là encore on avait affaire à une hérédo-syphilis méconnue.

L'application systématique du traitement pierre de touche (Fournier) et l'emploi des nouveaux procédés d'investigation dont nous disposons, de la réaction de Wassermann en particulier, semblent devoir diminuer au profit de l'hérédo-syphilis, le nombre des hémoglobinuries paroxystiques infantiles dont l'examen clinique ne permet pas de découvrir la cause déterminante.

Cependant, chez quelques sujets, la nature de

l'affection échappe. On remarque seulement que ces enfants ont un mauvais état général, qu'ils sont pâles, fatigués et amaigris.

En somme, si l'on ne connait pas encore l'origine de toutes les hémoglobinuries paroxystiques de l'enfant, on sait du moins que la plupart d'entre elles doivent être rapprochées des hémoglobinuries symptomatiques des maladies infectieuses (Courtois Suffit) et qu'il est bien peu vraisemblable que les hémoglobinuries cryptogénétiques elles-mêmes méritent le nom d'hémoglobinuries essentielles.

PATHOGÉNIE

Il semble que dans ses grandes lignes tout au moins, la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique est la même chez l'enfant que chez l'adulte.

D'ailleurs, quoiqu'elle ait été grandement élucidée par les recherches hématologiques de ces dernières années, on ne peut dire qu'elle soit parfaitement établie.

En tout cas, elle ne paraît pas une. On a remarqué en effet, que le sérum du sang prélevé au cours d'une crise d'hémoglobuminerie est tantôt laqué, c'est-à-dire coloré par l'hémoglobine dissoute, tantôt clair. Autrement dit, il parait exister une hémoglobinurie avec hémoglobinhémie et une hémoglobinurie sans hémoglobinhémie.

Or, des nombreuses théories qui ont été édifiées au sujet de l'hémoglobinurie paroxystique, les unes qui ignorent ou ne prennent pas en considération l'hémoglobinhémie peuvent convenir aux hémoglobinuries sans hémoglobinhémie, les autres basées

sur la notion de l'hémolyse sont applicables aux cas où l'hémoglobinurie est accompagnée d'hémoglobinhémie. Ces hypothèses diffèrent essentiellement en ce qu'elles placent le foyer de dissolution de l'hémoglobine, les premières dans un point des organes urinaires, les secondes dans le sang circulant. Mais elles s'accordent pour reconnaître l'origine globulaire de cette hémoglobine. Il n'en est pas de même de la théorie, proposée en 1903, par Jean Camus. Selon elle, l'hémoglobine trouvée dans l'urine provient, dans bien des cas, des fibres musculaires striées de l'organisme, sans pour cela se manifester nécessairement au cours de son passage dans le sang circulant.

Nous étudierons donc successivement : 1° *les hémoglobinuries sans hémoglobinhémie* en y rattachant les hémoglobinuries myogènes de Camus qui s'en rapprochent par l'absence ou du moins la continence du laquage du sérum ; 2° *les hémoglobinuries hémolytiques*, c'est-à-dire qui s'accompagnent d'une hémoglobinhémie globulaire flagrante

1° Hémoglobinuries paroxystiques sans hémoglobinhémie. — C'était autrefois les seules admises. Parmi les nombreuses interprétations qui en ont été proposées, nous distinguerons les théories dites urinaires, parce qu'elles attribuent la destruction des globules rouges à l'action hémolytique d'une urine anormale, et les théories dites rénales parce qu'elles localisent l'hématolyse au niveau du filtre rénal lui-même.

A) *Théories urinaires* (Legg. Greenhaw. Thudicum Van Rossem). — Van Rossem, le premier, émit l'hypothèse que l'hémoglobinurie ne serait qu'une hématurie transformée par suite de la dissolution des hématies dans l'urine. A la suite d'une poussée de congestion rénale, les globules rouges tombent dans les voies urinaires et y succombent sous l'influence globulicide de l'urine. Ce pouvoir globulicide peut être lié à différentes conditions. L'urine peut être toxique par elle-même ou par son acidite. Elle peut être osmonocive, c'est-à-dire insuffisamment concentrée, comme dans certaines néphrites chroniques. Enfin, elle peut contenir des oxalates en excès. Selon Pagniez et Camus, on peut en effet observer au cours des néphrites, des hémoglobinuries qui ne sont très vraisemblablement que des hématuries transformées sous l'influence de l'asmonocivite des urines. Pour faire apparaître une hémoglobinurie qui, dans ces cas, équivaut à une hématurie, il peut suffire de rendre l'urine hypotonique au moyen de la diète chlorurique.

Quant aux autres mécanismes invoqués par Van Rossem, il semble qu'on ne puisse pas en tenir compte: En effet si, comme l'a fait Murri, à une urine hémoglobinurique on ajoute du sang en nature, les globules contenus dans celui-ci ne se dissolvent pas et inversement lorsqu'à une urine hématurique on ajoute une quantité d'oxalates équivalente à celle qui est contenue dans une urine hémoglobinurique moyenne, les globules rouges de l'urine ne se dissolvent qu'en petite quantité et très lentement.

B) *Théorie rénale.* — Elle est surtout défendue par Hayem et Albert Robin.

Pour Albert Robin, à la suite d'une fluxion rénale brusque et passagère, directe ou consécutive à l'anémie cutanée à frigore et qui peut être un épisode au cours d'une néphrite chronique, les hématies rendues moins résistantes par une altération préalable de la nutrition, tombent dans la capsule de Bournan et succombent une fois privés de leur plasma nutritif.

En faveur de cette théorie, on peut invoquer l'albuminurie et la cylindrurie qui sont presque constantes au cours de la crise d'hémoglobinurie et qui témoignent d'un certain degré d'irritation du rein. Quant à l'altération de la nutrition, quoique difficile à préciser, elle serait révélée, selon Albert Robin, par des modifications complexes de la formule urinaire et par des troubles des échanges respiratoires (Robin et Binet).

2° Hémoglobinuries myogènes. — Chez le cheval, il existe une hémoglobinurie paroxystique à frigore qui ressemble jusqu'à un certain point à l'hémoglobinurie paroxystique humaine, mais qui affecte une allure beaucoup plus grave et se termine fréquemment par la mort. Froehner et Lucet qui l'ont bien étudiée, lui ont assigné comme substratum anatomique, des dégénérescences musculaires plus ou moins étendues, et ont admis la provenance musculaire de l'hémoglobine de l'urine. S'appuyant sur les analogies qui existent entre les tableaux cli-

niques de l'hémoglobinurie du cheval et de la maladie humaine, Jean Camus, dans sa thèse (1903) s'est efforcé d'appliquer les données de Froehner et Lucet à la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique essentielle de l'homme. Pour Camus, les frissons et les tremblements provoqués par le froid mettent en liberté l'hémoglobine musculaire, qui franchissant aisément le rein, passe dans l'urine. La quantité d'hémoglobine de muscle nécessaire à la production de l'hémoglobinurie est des plus minimes et absolument insuffisante pour modifier l'apparence du sérum. Somme toute, chez l'homme comme chez le cheval, l'hémoglobinurie paroxystique est constituée au point de vue anatomique par une myosite que produit le froid, mais que Camus est parvenu à réaliser expérimentalement au moyen d'injections intramusculaires d'eau ou de glycérine. L'hémoglobine apparaissait alors dans l'urine. Il en était de même à la suite d'injection intra-veineuse d'une certaine quantité d'hémoglobine musculaire.

Il manquait à cette théorie assez séduisante, le contrôle de la clinique. En effet, ces lésions musculaires trouvées chez le cheval et qui chez lui se caractérisent par des paralysies et des contractures, ne semblent pas avoir été signalées chez l'homme avant l'observation de Meyer-Betz. En 1910, Meyer-Betz a étudié chez un jeune garçon de 13 ans une hémoglobinurie paroxystique qui s'accompagnait d'une asthénie considérable et de paralysies multiples avec contracture. Cette hémoglobinurie n'était pas, il est

vrai, sous la dépendance du froid, mais on peut concevoir qu'à la suite d'une fatigue, d'un exercice musculaire prolongé, un peu d'hémoglobine musculaire passe dans le sérum et détermine le syndrome de l'hémoglobinurie paroxystique. (Camus.)

Il resterait à expliquer la cause de cette susceptibilité, de cette fragilité même de la fibre musculaire striée.

3° Hémoglobinuries avec hémolyse. — La notion de ces hémoglobinuries repose sur des constatations nombreuses d'hémoglobinhémie au cours du paroxysme et sur l'expérience fondamentale d'Ehrlich. Cette expérience consiste à poser une ligature à la base d'un doigt, chez un hémoglobinurique, dans l'intervalle des accès, à plonger ce doigt dans l'eau glacée pendant quelques minutes et à y prélever un peu de sang : le sérum obtenu par la rétraction du caillot est alors rouge cerise ; celui qui provient des doigts non refroidis présente au contraire sa teinte normale.

La clinique et l'expérimentation s'accordent donc pour mettre en valeur la susceptibilité particulière au froid, du sang de l'hémoglobinurique. Mais le mécanisme de cette hémolyse et de cette hémolyse paroxystique est chose encore hypothétique. Aussi a-t-il donné lieu à de très nombreuses théories. (Murri, Kuessner, Boas, Chauffard, Burckhardt, Chvostek, Donath et Laudsteiner, Widal et Rostaine.)

Les unes font intervenir le système nerveux (Murri-Chauffard), les autres font appel à des agents hémolytiques sécrétés par l'organisme, autrement dit à des autohémolysines.

A. *Théories de Murri et Chauffard.*— Murri, un des premiers (1879) reconnut l'existence de l'hémoglobinhémie. Il en fit la condition *sine qua non* de l'hémoglobinurie. Pour lui, la cause première de l'hémolyse serait dans les organes producteurs des hématies. Celles-ci naîtraient et circuleraient avec une résistance moindre qu'à l'état normal, à l'action globulicide du froid et de l'acide carbonique. Par suite d'un état d'épuisement excessif des centres vaso-moteurs, ceux-ci répondraient à l'excitation périphérique produite par le froid, non plus par la vaso-contriction normale mais par une vaso-dilatation avec hypotension et ralentissement du cours du sang. Ces phénomènes déterminent de la stase dans les différents organes profonds. La congestion du foie se manifeste par de l'ictère et de la tuméfaction. La fluxion rénale se juge par de l'oligurie, de l'albuminurie avec augmentation des éléments solides de l'urine et parfois même de la cylindrurie. Les téguments pâlissent par suite de l'insuffisance de la circulation capillaire. Ils se cyanosent parce que le sang y séjourne trop longtemps et par conséquent s'appauvrit excessivement en oxygène. En différents points éloignés du centre respiratoire et moins favorisés quant à la constance de

la température locale, le sang se refroidit en même temps qu'il s'enrichit d'acide carbonique. Il en résulte que les globules les moins résistants succombent et que l'hémoglobine passe dans le sérum et de là dans l'urine.

Suivant Chauffard, le froid agirait d'abord sur le système nerveux périphérique et en second lieu sur les centres. Ceux-ci, par action réflexe, influenceraient à la leur tour par l'intermédiaire des nerfs vaso-moteurs, les viscères et les organes hématopoiétiques. Il en résulterait une réaction évolutive complexe et temporaire du plasma sanguin et des globules rouges. Pour montrer l'influence de cet acte réflexe, Chauffard isole la main d'un hémoglobinurique au moyen d'une ligature jetée autour du poignet et la plonge ensuite dans l'eau froide ; il provoque ainsi tous les prodromes d'une crise générale : frisson, douleurs lombaires, albuminurie, bien que la masse du sang ne soit pas refroidie. Le froid agit comme un agent perturbateur par qui est rompu l'équilibre en vertu duquel les fonctions des viscères pouvaient s'accomplir, malgré les altérations du sang. Il est probable que cet acte réflexe provoque une violente congestion interne qui favorise encore la viciation du sang et les altérations consécutives du plasma et des hématies. La fluxion du rein se juge tantôt par une simple poussée d'albuminurie, tantôt par une décharge d'hémoglobine.

Voilà donc une théorie très compréhensive qui fait intervenir la fragilité globulaire sous la dépen-

dance d'infections ou intoxications multiples dont le mieux connu est la syphilis, les réflexes vasomoteurs et enfin la fluxion rénale. L'expérience de Chauffard constitue pour une semblable hypothèse une base vraiment solide et il est bien difficile de ne pas avoir recours à l'élément nerveux pour expliquer les attaques d'hémoglobinurie qui ont pu être provoquées par différents observateurs en soumettant les malades à un refroidissement très localisé.

B. *Théories des auto-hémolysines.* — Toutes ces théories imputent la destruction globulaire, condition de l'hémoglobinurie, à des substances hémolytiques spéciales à l'hémoglobinurique, mais l'accord cesse dès qu'il s'agit de déterminer la nature de ces agents.

Ehrlich suppose que, sous l'influence du froid, la paroi des capillaires secrète une substance capable de dissoudre les hématies.

Donath et Landsteiner attribuent l'hémolyse à un anticorps ou sensibilisine qui n'existe que dans les humeurs des hémoglobinuriques et qui se caractérise par une affinité pour les hématies maxima à 0°. Si, en effet, on mélange du sérum d'hémoglobinurique avec ses propres hématies lavées ou avec les hématies d'un sang humain quelconque, qu'on garde ce mélange une demi-heure à 5° ou à 0°, puis qu'on le porte pendant deux heures à 37°, on voit les globules rouges se dissoudre dans le sérum. Si, d'autre part, on recommence cette expérience avec du sérum préalablement chauffé à 56°, l'hémolyse ne se produit que si l'on ajoute au mélange un

sérum humain quelconque. Donath et Landsteiner déduisent de ces différentes expériences la présence dans le sang des hémoglobinuriques, de deux substances, un complément ou alexine thermolabile (56°) et une sensibilisatrice spéciale thermostabile, la sensibilisatrice se fixant sur les globules à la faveur du refroidissement et permettant alors à l'alexine d'exercer sur eux son action hémolytique.

L'expérience de Donath a été reproduite avec succès par différents auteurs, mais elle est inconstante. Selon Moro, Noda et Benjamin (1909), cela tiendrait uniquement au défaut ou à la quantité insuffisante de complément. Il suffirait d'ajouter, après réfrigération, au mélange de globules rouges et de sérum d'hémoglobinurique, un peu de sérum normal contenant de l'alexine, et de porter le tout à 37°, pour que l'hémolyse se fasse immédiatement.

Widal et Rostaine (1905) admettent que l'anticorps hémolytique est tout aussi abondant dans les humeurs de l'homme sain que dans celles de l'hémoglobinurique. Mais tandis que dans le sang normal, les globules rouges sont protégés par une antisensibilisatrice qui neutralise l'action de la sensibilisatrice, chez l'hémoglobinurique cette antisensibilisatrice est insuffisante.

« Sous l'influence du refroidissement, disent Widal et Rostaine, l'antisensibilisatrice, plus fragile, plus frileuse, trahit sa faiblesse : elle ne suffit plus à neutraliser la sensibilisatrice qui, plus résistante, se libère de son action frénatrice pour se fixer en partie à froid sur le globule rouge et provoquer l'hémoglobinurie. »

Selon Widal et Rastaine, pour expliquer l'hémolyse *in vitro*, on ne peut invoquer un excès de sensibilisatrice. Le chauffage à 55° du sérum hémoglobinurique lui fait perdre, en effet, la propriété de sensibiliser des hématies sous l'influence du froid, or le propre d'une sensibilisine est de résister jusqu'à 65°.

En outre, Widal et Rastaine ont réussi à enlever au plasma de l'hémoglobinurique le pouvoir d'impressionner les hématies humaines sous l'influence du refroidissement, en additionnant ce sérum d'une très faible quantité d'antisensibilisatrice obtenue en injectant à des animaux des doses répétées de sérum humain. Il semblait que les deux observateurs eussent réalisé *in vitro* la cure préventive de l'hémolyse hémoglobinurique. Aussi, forts des résultats de cette expérience féconde, ils injectèrent à des hémoglobinuridues paroxystiques un sérum antisensibilisateur provenant d'animaux ayant reçu des injections massives de sérum humain à intervalles espacés. Ils obtinrent ainsi une immunisation passive comparable à celle que confère l'injection de sérums antimicrobiens. Les malades soumis à ce traitement devenaient capables de supporter impunément des températures qui, auparavant, provoquaient à coup sûr l'accès d'hémoglobinurie. Cette action préventive est d'ailleurs passagère et demande à être entretenue par des injections opportunes de sérum antisensibilisateur.

Il faut rapprocher de ces différentes théories les travaux récents de Gilbert et de ses élèves sur le

pouvoir autohémolysant de l'extrait splénique. D'après les expériences faites par Gilbert, Chabrol et Benard, avec de l'extrait de rate sur des émulsions épaisses de globules rouges, il existe à l'état normal des hémolysines spléniques. Selon Gilbert et ses élèves on peut concevoir que ces autohémolysines sous l'influence d'un hyperfonctionnement de la rate, d'origine toxi-infectieuse par exemple, soient suceptibles d'être sécrétées en plus grande quantité et de prendre un importance particuliére.

L'existence de ces hémolysines spléniques est contestée par Foix et Sallin, qui admettent que l'hypertrophie de la rate dans l'hémoglobinurie paroxystique est due seulement, en premier lieu au processus infectieux causal, dans l'espèce le plus souvent la syphilis et en second lieu au processus macrophagique causé par l'hémolyse (hypersplénie hémolytique).

L'hypothèse de ces autohémolysines quelles qu'elles soient, trouve une certaine confirmation dans les faits cliniques rapportés par Tissier et Troisier. Ces deux auteurs ont observés chez un jeune hémoglobinurique des arthropathies douloureuses comparables aux arthropathies de la maladie du sérum et qui peuvent être rapportées à la présence dans le sang de substances autotoxiques. (Tissier et Troisier).

Les différentes théories que nous venons de résumer imputent l'hémolyse à des agents spéciaux élaborés par l'organisme et qui agissent sur les globules par l'intermédiaire du sérum. Autrement dit,

il s'agit toujours ici d'hémolyse par action plasmatique (Widal, Abrance et Brulé). Ces hémolysines n'ont pas été retrouvées par tous les observateurs. C'est ainsi que Courmont n'a pu les déceler. En outre Nolf, sans contester les résultats thérapeutiques obtenus par Widal et Rostaine, discute l'interprétation que ceux ci en ont proposée. Selon lui toutes les albumines étrangères et particulièrement les propeptones provoquent une diminution marquée du pouvoir hémolytique qui semble résulter de la réaction très vive de l'organisme à l'introduction brusque et massive de ces substances. A l'appui de son opinion Nolf affirme avoir obtenu de très bons résultats d'injections répétés de peptone de Witte à des hémoglobinuriques paroxystiques. Par conséquent ce qui agirait dans les sérums antisensibilisateurs aussi bien que dans les sérums normaux ou le sérum antidiphtérique, (Mongour et Gauthier) ce sont non pas comme le supposent Widal et Rostaine des antisensibilisines mais des hèteroalbumines quelconques.

Dans cette description des hémoglobinuries hémolytiques nous avons supposé que l'hémoglobinhémie était liée à l'hémoglobinurie. Il n'en est pas toujours ainsi. On peut en effet trouver le sérum laqué et l'urine parfaitement claire. Ponfick estime que, pour la production de l'hémoglobinurie, la destruction de 1/60 de la masse totale des hématées est nécessaire ; J. Camus pense que la destruction de 1/57 de cette masse est suffisante.

SYMPTOMATOLOGIE

La symptomatologie est assurément ce qu'il y a de mieux connu dans l'histoire de l'hémoglobinurie paroxystique Encore est-il qu'à côté des descriptions classiques qui conviennent à la généralité des cas, il faut faire place à des aspects un peu différents de cette affection qui peut se présenter sous des formes frustes ou plus ou moins larvées.

C'est pourquoi nous envisagerons en premier lieu la crise typique d'hémoglobinurie paroxystique, son hématologie et son urologie, et en second lieu les manifestations anormales de cette maladie.

L'affection est constituée par des crises dans l'intervalle desquelles l'état général est relativement normal. La crise typique d'hémoglobinurie paroxystique évolue en trois stades tout à fait analogues à ceux de l'accès paludéen : frisson, chaleur, sueur. Elle est parfois immédiatement précédée de quelques signes prodromiques assez variables, mais dont les plus fréquemment notés sont le malaise, la

lassitude, des baillements, des douleurs vagues. C'est ainsi qu'un petit enfant soigné par Fournier était averti de la venue prochaine d'un accès par un malaise si spécial qu'il annonçait cette crise à sa mère et cela sans se tromper jamais. Le malade d'Herman devenait triste et irritable, baillait et se plaignait de douleurs de tête. Comby a observé chez une fillette de la polyurie avec dépôt abondant d'urates qui précédait parfois les accès et permettait de les prévoir.

Mais ces prodromes sont tout à fait inconstants et habituellement la crise débute brusquement, brutalement parfois. Le petit malade est surpris à la sortie de l'école ou au milieu de ses jeux par un frisson ou des frissonnements. En même temps il éprouve une sensation de malaise général, des vertiges et se plaint de douleurs qu'il localise mal, dans la poitrine, la tête, les lombes, les cuisses, les jambes et les bras. Parfois les douleurs semblent prédominer au niveau des reins, et irradier le long des uretères jusqu'à la vessie et quelquefois même jusqu'aux testicules. On a signalé la constriction épigastique, les nausées et les vomissements. Les bâillements ont été fréquemment observés.

La face est pâle ; le nez, les oreilles, les lèvres, les extrémités deviennent froids et cyanosés. La soif peut être ardente (Francioni-Guaita et Valvassori-Peroni). L'enfant se sent las et demande à se coucher.

Pendant ce temps la température monte sans ja-

mais atteindre des chiffres bien élevés. Le plus souvent elle ne dépasse pas 39°, et dans bien des cas elle reste normale. Le pouls suit les oscillations de la température, pourtant ses variations sont peu marquées et ne dépassent guère dix à quinze pulsations par minute. Il peut au contraire se ralentir. Dans les crises un peu sévères on l'a trouvé petit et serré. En même temps le visage se recolore et les extrémités se réchauffent. Les urines rares et albumineuses deviennent bientôt plus abondantes et se chargent d'hémoglobine. Leur coloration se fait d'après une gamme qui va du rouge groseille au noir. Les images qu'elles évoquent chez les différents observateurs sont celles du Porto, du vin de Malaga, du café, du jus de réglisse. On observe généralement la gamme ascendante, puis la gamme descendante. Il peut arriver cependant que l'on ne note que la gamme descendante soit que la gamme ascendante, trop fugace, ait échappé à l'observation, soit que l'hémoglobinurie ait atteint d'emblée son maximum. Les besoins d'uriner sont parfois impérieux, les émissions peuvent être douloureuses (Comby). Dans certains cas on a noté une tuméfaction, quelquefois douloureuse, du foie et de la rate. L'ictère cholurique a été signalé. Les échanges respiratoires sont très diminués. (Robin et Binet).

La sudation marque la fin de l'accès. Les sueurs peuvent être fort abondantes, elles sont ordinairement discrètes. L'urine redevient claire, mais elle peut rester quelque temps albumineuse. La tempé-

rature qui a baissé peu à peu revient à la normale.

La durée de la crise est très variable. Elle est généralement de quelques heures, d'une heure à une heure et demie dans le cas d'Herman, de cinq à six heures dans les observations de Valvassori-Peroni et de Dressler, de deux jours dans les cas de Meyer-Betz, de trois et de cinq jours dans deux cas de Comby. Il semble d'ailleurs que le séjour au lit et au chaud abrège considérablement la durée des accès.

La crise d'hémoglobinurie laisse après elle de l'asthénie, de la paleur, de l'anémie. L'asthénie était particulièrement marquée chez le malade observé par Meyer-Betz, qui éprouvait une faiblesse musculaire allant jusqu'à l'impotence.

L'urologie de l'hémogloribunurie paroxystique est des plus significatives. Les urines sont acides et de densité élevée (1030). Elles laissent déposer par le repos un sediment brun, riche en urates et en oxalates. L'examen chimique décèle parfois une albumine très abondante qui serait une globuline selon Gull, une serine selon Saundby. La chlorurie fléchit considérablement et s'élève, le taux de l'urée s'exagère au contraire et l'azote total suit une courbe à peu près parallèle (Courmont, Widal et Rostaine).

L'examen microscopique du culot de centrifugation découvre des cristaux d'hématine et d'hématoïdine et bien souvent des cylindres hyalins, brunâtres ou granuleux qui témoignent d'un certain de-

gré d'irritation du filtre rénal. Les quelques hématies qu'on aperçoit sont déformées. Elles peuvent manquer tout à fait.

L'examen spectroscopique de l'urine, dénonce la présence de l'oxyhémoglobine. Cette substance présente en effet un spectre d'absorption caractéristique mais qui varie un peu d'aspect suivant la teneur de la solution en oxyhémoglobine.

Le spectre classique qui est défini par deux bandes d'absorption situées dans le jaune entre les raies D et E, n'est réalisé que par des solutions contenant 5 à 6 p. 1.000 d'oxyhémoglobine et examinées sous une épaisseur de 1 centimètre.

Lorsque la solution est à 1 p. 1.000, tout le violet du spectre est absorbé et les bandes sont entre les raies D et E. Si l'on suppose une solution à 3,7 p. 1.000, les régions violette et indigo et la moitié du bleu sont absorbées, les bandes touchent, l'une la raie D, l'autre la raie E. Si la solution est à 8,5 p. 1.000, tout le spectre est absorbé, sauf le rouge et le rouge orangé.

Si l'on fait agir sur la solution un agent réducteur tel que le sulfhydrate d'ammoniaque, susceptible de transformer l'oxyhémoglobine en hémoglobine réduite, on constate que les deux bandes d'absorption se réunissent en une bande unique dite bande de Stokes.

Il faut ajouter que dans certains cas d'hémoglobinurie, on peut se trouver en présence d'un spectre un peu spécial, qui comprend trois bandes, les

deux premières entre les raies D et E et la troisième dans le rouge entre les raies C et D. Ce spectre caractérise la méthémoglobine, produit de transformation de l'hémoglobine. Il s'agit donc alors, d'une méthémoglobinurie.

Il peut être intéressant de doser la quantité d'hémoglobine contenue dans l'urine. On peut arriver à ce résultat par différents procédés dont les plus sûrs sont la méthode spectrophotométrique et la méthode du dosage du fer.

La formule hématologique est très modifiée au cours de la crise d'hémoglobinurie. Le nombre des hématies a été trouvé diminué par la plupart des observateurs. Il était de 3.100.000 dans le cas de Valvassori Peroni, de 2.660.000 dans celui de Francioni, de 1.800.000 au lieu de 2.500.000 avant l'accès dans l'observation de Goetze. La polyglobulie a cependant été signalée par Pel et Léon Tissier et Troisier. La résistance globulaire affaiblie selon certains auteurs, est considérée par d'autres comme à peu près normale. Kuessner, Rosenbach, Lépine, Hayem, n'ont pas observé d'altérations spéciales des globules. Au contraire, Murri et Boas ont vu au cours des accès dans le sang retiré des parties refroidies, des hématies déformées, brisées, plissées, à peine reconnaissables, affectionnant la forme d'anneaux à centre transparent et ne se mettant plus en piles comme à leur habitude.

La diminution du taux de l'hémoglobine semble relativement plus considérable que celle du nombre des globules rouges. Exprimée selon la notation de

Gowers et Tallqvist, la teneur en hémoglobine était de 35 p. 100 dans le cas de Mc Caw, de 45 p. 100 au lieu de 65 avant l'accès dans le cas de Valvassori Peroni.

La quantité des leucocytes semble être augmentée. Cette leucocytose porte surtout sur les polynucléaires, car les lymphocytes semblent diminuer de nombre (Meyer Betz). Moro et Noda ont observé le lendemain de l'accès une éosinophilie très nette.

La résistance des leucocytes est généralement très affaiblie (Achard et Feuillé).

Selon Hayem, le reticulum fibrineux est épaissi et le caillot se redissout dans le sérum, fait qui ne se produit pas en dehors de la crise et qui constitue un caractère spécial d'une grande constance.

Le sérum est tantôt normal, tantôt coloré en rouge cerise par l'hémoglotine dissoute.

Nous venons de décrire un accès typique d'hémoglobinurie paroxystique. Mais l'affection ne se présente pas toujours ainsi. Les crises anormales ne sont en effet pas rares.

Dans les formes sévères, le frisson initial peut avoir toute la violence du frisson pneumonique. (Comby). L'hyperthémie est considérable, le pouls petit, l'état général très déprimé. (Meyer Betz.)

Les formes frustes et légères sont beaucoup plus fréquentes. Il n'est pas un des symptômes classiques qui ne puisse manquer et parfois le tableau clinique est si flou que l'accès risque d'être mécon-

nu ou de passer inaperçu. C'est ainsi que certains paroxysmes se bornent à un léger frisson sans fièvre et à l'émission d'urines rouges. Quelquefois la crise n'est dénoncée que par la coloration des urines. Francioni a observé un petit enfant qui dans les journées froides émettait une urine plus ou moins rouge sans autre trouble qu'une soif intense. Bien mieux, l'hémoglobinurie peut faire défaut, on ne décèle dans l'urine que de l'albumine (Francioni). L'albuminurie paroxystique revêt alors la valeur d'un équivalent.

Les formes larvées sont constituées par la prédominance ou même l'existence exclusive d'éléments qui se trouvent habituellement au second plan du tableau clinique de l'accès d'hémoglobinurie ou qui n'en font pas partie. Chez le malade de Meyer Betz, l'asthénie était si frappante que l'on pouvait songer au premier abord à une myopathie primitive. Le malade de Tissier et Troisier présentait des douleurs articulaires avec tuméfaction des jointures qui contribuaient si bien à égarer le diagnostic, malgré l'hémoglobinurie concomittante, que le premier médecin avait ordonné du salicylate de soude.

Mais les plus fréquentes, et aussi les plus intéressantes de ces formes atypiques sont caractérisées par la prédominance des troubles vaso-moteurs. Ces semptômes inconstants d'ailleurs au cours de la crise typique d'hémoglobinurie, se réduisent ordinairement à de la cyanose et à de l'algidité du

nez, des oreilles et des extrémités. Mais dans certains cas on peut observer de l'urticaire (Mackensie, Veeck, Courtois-Suffit), des œdèmes cutanés (Joseph), des pétéchies (Variot) et même des plaques gangréneuses sur les orteils (Dyce, Duckworth). Il faut ajouter que ces divers phénomènes peuvent être les seuls constatés et que parfois l'apparition d'œdèmes circonscrits (Joseph) ou d'urticaire (Francioni) sans aucune hémoglobinurie concomittante doit suffire à faire diagnostiquer une crise. Les troubles vaso-moteurs jouent alors le rôle d'équivalents de l'accès d'hémoglobinurie.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic n'offre pas, en général, de réelles difficultés. La forme paroxystique, le début soudain de la crise, son évolution en trois stades, de frisson, chaleur et sueur, le malaise spécial qui accompagne l'accès, l'hémoglobinurie, ce sont là des caractères qui s'ils sont réunis identifient aisément l'affection. Mais il n'en est pas toujours ainsi.

Nous envisagerons donc en premier lieu le diagnostic de l'hémoglobinurie paroxystique et 1° des autres affections avec urines colorées ; 2° des autres affections avec hemoglobinurie.

En second lieu, nous étudierons le diagnostic des formes atypiques de l'hémoglobinurie paroxystique et des maladies qu'elles peuvent simuler.

1° Le premier de ces problèmes est ordinairement facile à résoudre. En présence d'urines rouges ou brunes, on pourrait songer à une coloration médicamenteuse (rhubarbe, séné, semen-contra, salol, acide phénique). Pour ne pas s'attarder à une sem-

blable supposition, il suffirait de procéder à la plus simple enquête. Les pigments biliaires et l'urobiline seraient décelés par la réaction de Gmélin. Il ne faut pas oublier cependant que la coexistence dans l'urine des pigments biliaires et de l'hémoglobine n'est pas exceptionnelle.

Le diagnostic de l'hémoglobinurie et des hématuries n'offre guére plus de difficultés. La colique néphrétique avec urines sanglantes offre bien quelques autres points de ressemblance avec la crise d'hémoglobinurie : douleurs lombaires irradiées, malaise, vomissements, cyanose même ; mais la présence de caillots ou seulement de globules rouges dans l'urine établira le diagnostic. On a dit qu'il existait des causes d'erreur, les hématies pouvant se désagréger à la faveur de propriétés hémonocives de l'urine. Si improbable que soit cette transformation, il sera facile de l'éviter en examinant des urines fraîches.

On a signalé l'existence d'une hematoporphyrinurie consécutive à une alimentation trop riche en viande ou en légumes verts, au saturnisme et à l'intoxication par le sulfonal. L'urine a la couleur du vin de Bordeaux, mais elle donne au spectroscope un spectre bien différent de celui de l'hémoglobine.

2° Les hémoglobinuries sont bien rares qui peuvent être confondues avec l'hémoglobinurie paroxystique. Nous n'envisagerons que la fièvre bilieuse hémoglobinurique et la maladie de Winckel.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique, accident paludéen selon les uns, affection parapaludéenne selon les autres, offre de nombreuses analogies avec l'hémoglobinurie paroxystique. Elle se manifeste comme elle, sous forme d'accès provoqués par le froid, évoluant en trois stades de frisson, chaleur et sueur et caractérisés par la présence d'albumine et d'hémoglobine dans les urines, par l'adynamie, par des douleurs lombaires, de la céphalée, des vomissements, de la soif. Aussi, sous les tropiques, doit-il être bien difficile de différencier ces deux expressions morbides. Toutefois, le diagnostic pourra s'étayer sur la notion des antécédents paludéens qui ne sont pas communs chez les enfants hémoglobinuriques, sur l'intensité des phénomènes bilieux (ictère, selles et vomissements verdâtres), sur l'élévation de la température et somme toute, sur la gravité de l'état général, quoique les formes avortées et bénignes ne soient pas rares.

En outre, Vincent et Dopter ont montré récemment que le sang des hémoglobinuriques paludéens différait essentiellement de celui des hémoglobinuriques essentiels en ce qu'il pèche, non par insuffisance de l'antisensibilisatrice mais par diminution de la résistance globulaire. Aussi les sérums de Widal et Rostaine ne donnent-ils aucun succès dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Winckel de Dresde a décrit, en 1879, sous le nom de cyanose apyrétique et ictérique maligne avec hémoglobinurie une affection qui sévit endémique-

ment chez le nouveau né et qui semble être d'origine infectieuse. La maladie commence par la perte de la sensibilité, en même temps apparaissent des troubles de la respiration qui devient gémissante. A ces symptômes, s'ajoute bientôt la cyanose : la peau prend une coloration noire, les lèvres et la muqueuse buccale ont une teinte brune, les conjonctives sont légèrement ictériques, la peau est glacée. L'urine est noirâtre et contient en abondance des cylindres granuleux et de l'hémoglobine. Le sang est noir et poisseux. La terminaison est le plus souvent fatale. Nous n'ajouterons rien à ce tableau qui ne parait avoir que des traits assez grossiers de ressemblance avec celui de l'hémoglobinurie paroxystique. Ceile-ci, qui parait d'ailleurs exceptionnelle chez le nouveau-né, n'affecte jamais une allure aussi effrayante.

3° Dans tous les cas que nous venons de considérer, nous avons supposé que nous avions affaire à un cas d'hémoglobinurie à peu près normal auquel ne faisait défaut aucun des grands symptômes classiques, Mais on peut se trouver en présence de formes frustes et de formes larvées.

Dans les formes frustes, il n'est pas un des signes habituels qui ne puisse manquer, y compris l'hémoglobinurie. L'apparition d'un léger frisson sans fièvre, le malaise spécial, bien connu des malades, l'albuminurie paroxystique, l'urticaire même, se sont là des phénomènes qui, s'ils surviennent chez un hémoglobinurique doivent être considérés comme les équivalents d'une crise.

Dans les formes larvées, le contraste de la prédominance de certains signes de second plan, des troubles vaso-moteurs en particulier et du rôle effacé des symptômes de premier plan, des symptômes urinaires en particulier, est tel que le diagnostic peut devenir embarassant.

A lire les observations de Variot, de Veeck, de Mackensie, de Dyce Duckworth, on est frappé des analogies qu'elles offrent avec le tableau de la maladie de Raynaud.

Comme l'hémoglobinurie paroxystique, l'asphyxie locale évolue par crises, provoquées surtout par le froid et par conséquent plus fréquentes en hiver, comme elle, elle n'est pas rare chez les enfants, comme elle, elle se rencontre chez les syphilitiques.

L'hémoglobinurie larvée peut simuler tous les troubles de la maladie de Raynaud. Le plus souvent, tout se borne à la cyanose douloureuse des extrémités, du nez, des oreilles, en un mot, au stade asphyxique. Mais une observation au moins, celle de Dyce Duckworth fait foi que ce terme peut être dépassé et que les accidents peuvent aboutir, comme dans le stade extrême de la maladie de Raynaud à la gangrène des extrémités.

La ressemblance est donc évidente et la confusion parfois possible. La combinaison a été admise et Albercrombie dit avoir vu les deux syndromes alterner chez un enfant. Mais généralement on pourra arriver à les différencier. Les urines sanglantes n'appartiennent en aucune façon à la maladie de Ray-

naud et si elles peuvent faire défaut lors du premier accès d'hémoglobinurie observé, il est exceptionnel qu'elles n'apparaissent pas au cours des crises suivantes. D'ailleurs les phénomènes vaso-moteurs de l'hémoglobinurie n'ont pas habituellement le caractère de symétrie qu'ils affectent dans la maladie de Raynaud.

ÉVOLUTION & PRONOSTIC

La durée de l'hémoglobinurie paroxystique infantile est indéterminée. Mais il semble bien que ce soit là une maladie tenace affectionnant une allure chronique et n'ayant guère de tendance à la guérison spontanée.

La fréquence des crises est très variable et chez le même enfant elles se présentent à des intervalles fort irréguliers elles éclatent habituellement pendant la saison froide bien que, même s'il s'agit d'hémoglobinurie a frigore, elles puissent être provoquées au cours de l'été, par un refroidissement. Les accès sont séparés par des jours, des semaines, des mois, voire des années. Certains malades n'ont que quelques crises par hiver, d'autres ont des urines rouges chaque fois qu'ils s'exposent au froid. Et chez ces sujets l'intensité et le nombre des accès vont en augmentant chaque année. Loin de s'habituer au froid, ces malades semblent devenir de plus en plus sensibles à son influence. C'est ainsi que l'on peut

voir s'établir une sorte d'état de mal hémoglobinurique, les accès se répétant et se rapprochant au point de devenir subintrants.

Azalbert considérait le pronostic de l'hémoglobinurie comme presque toujours fatal, mais il s'appuyait sur une statistique de Kuessner des plus effrayantes en effet (18 morts sur 23 cas), et qui semble ne pouvoir être expliquée qu'en la rapportant à la pseudo-hémoglobinurie paroxystique décrite en 1879 chez les nouveaux-nés, par Winckel, de Dresde, sous le nom de cyanose apyrétique et ictérique maligne avec hémoglobinurie. Cette affection en effet entraine le plus souvent la mort et les chiffres donnés par Winckel sont fort analogues à ceux que fournit la thèse de Winckel.

En réalité, l'hémoglobinurie paroxystique ne paraît pas offrir sensiblement plus de gravité chez l'enfant que chez l'adulte. On peut même douter qu'il existe dans la littérature médicale, une observation de crise d'hémoglobinurie paroxystique infantile ayant déterminé par elle-même la mort immédiate. Cependant, on conçoit fort bien que les débâcles hémoglobinuriques et albuminuriques puissent en irritant le filtre rénal et en encombrant les voies d'évacuation, amener certains phénomènes d'anurie et d'urémie. Il est vrai que l'on s'explique mieux l'apparition de ces accidents chez des sujets dont les reins sont déjà malades.

Mais la gravité de l'hémoglobinurie paroxystique résulte avant tout de son action éminemment débi-

litante et cachectisante. Les crises, par leur répétition, amènent bien vite un état d'anémie et d'asthénie qui a été décrit par beaucoup d'observateurs. Ces enfants sont presque tous des malingres et dans bien des cas l'action néfaste du virus syphilitique s'ajoute à celle de la cachexie hémoglobinurique pour faire d'eux une proie facile des affections intercurrentes et en particulier de la tuberculose. Notons cependant que Fournier a vu chez un de ses petits malades, les crises d'hémoglobinurie disparaître après une scarlatine et que Layral a vu une hémoglobinurie chez un enfant, atténuée par une rougeole intercurrente.

Quel est donc l'avenir de ces petits malades ? Les observations ne nous l'apprennent pas, mais il est permis de le considérer comme assez problématique. Cependant, ces réserves ne sont peut-être pas de mise quand l'affection réagit au traitement spécifique. Des guérisons, ou tout au moins des améliorations presqu'équivalentes à des guérisons ont été obtenues par différents auteurs (Comby, Courtois, Suffit, Pignero, Valvassori, Peroni). Dans les cas assez rares où la médication antisyphilitique ne produit aucun effet, on peut espérer de très bons résultats de la méthode sérothérapique inaugurée récemment par Widal et Rostaine.

TRAITEMENT

Il y a lieu d'envisager : 1° le traitement de l'accès d'hémoglobinurie ; 2° le traitement de la disposition hémoglobinurique ; 3° le traitement de l'anémie hémoglobinurique.

1° Traitement de l'accès. — Le traitement de l'accès se résume dans le repos du lit dans une chambre chaude. Il sera bon également de prescrire le régime lacté jusqu'à ce que les urines soient redevenues claires.

2° Traitement de la disposition hémoglobinurique. — L'alerte passée, on s'efforcera de prévenir le retour d'accidents semblables en préservant l'enfant des influences qui provoquent chez lui le paroxysme. Une défense vigilante sera organisée contre le froid et le refroidissement qui sont les principaux ennemis de l'hémoglobinurique. On évitera de faire sortir les petits malades par les temps froid, on pourra même se voir obligé de faire gar-

der la chambre pendant tout l'hiver aux enfants très susceptibles.

Notons cependant que Fraentzel a préconisé une méthode d'aguerrissement contre le froid consistant à pratiquer chaque jour des frictions d'eau salée, chaude pour commençer, puis tiède et à arriver ainsi graduellement aux frictions froides.

A ce traitement hygiénique on associera un traitement médicamenteux. On instituera d'emblée et dans tous les cas, peut on dire, le traitement spécifique.

Chez les nouveaux nés, Fournier préconise les frictions avec 1 ou 2 grammes d'onguent napolitain ou même, s'il y avait intérêt à agir promptement les injections intra-musculaires de calomel ou de sublimé.

Aux enfants plus âgés on prescrira le traitement mixte : injections d'huile grise ou de calomel, ou bien frictions à l'onguent mercuriel, et en même temps iodure de potassium à la dose de 50 centigrammes à 2 grammes, suivant l'âge. Ce traitement doit être longtemps continué en faisant alterner les médications hydrargyrique et iodurée.

On pourra évidemment, donner la préférence à l'huile biiodurée ou à toute autre préparation antisyphilitique.

Nous ajouterons que notre maître, M. Sébilleau, a pu obtenir, au moyen de l'hectine, une guérison complète dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique infantile d'origine hérédo-syphilitique qui

s'était montré rebelle au traitement mixte. C'est là un résultat significatif d'où semble découler une indication thérapeutique bien nette.

A côté du traitement antisyphilitique, il faut réserver une place à la méthode séro-thérapique. Il serait particulièrement indiqué d'y recourir, au cas où l'affection ne réagirait pas à la médication spécifique. Mais on pourra l'employer avec avantage concurremment avec cette dernière, dans toutes les hémoglobinuries paroxystiques avec hémoglobinhémie.

Dans cet ordre d'idées, deux systèmes ont fait leurs preuves, L'un consiste en injections de sérum frais de cheval où à son défaut de sérum antidiphtérique (Mongour et Gauthier). Ces sérums semblent d'ailleurs agir en apportant à l'organisme, l'antisensibilatrice qui lui manque (Widal et Rostaine). L'autre qui paraît plein de promesses, est dû à Widal et Rostaine. Nous avons déjà exposé les résultats encourageants que ces deux observations ont obtenu avec des sérums antisensibilisateurs. Il faut remarquer que l'action préventive de ces sérums s'épuise assez rapidement et que les injections doivent être répétées au bout de quelque temps.

Signalons encore la méthode due à Nolf, qui consiste en injections sous-cutanées de solution de peptone de Witte selon la formule suivante :

Peptone de Witte.....	5 gr.
Chlorure de sodium.....	0 gr. 50
Eau distillée.....	100 gr.

« Stérilisation par chauffage à 120° pendant un quart d'heure ».

Tous les sept à quinze jours, pendant deux à trois mois, on injectera profondément dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans les muscles des doses décroissantes de cette solution. Si l'on a soin d'employer la peptone pure, on n'observera aucun des accidents d'ailleurs légers (fièvre, céphalée, érythèmes), qui ont été décrits par certains auteurs.

3° Traitement de l'anémie. — L'anémie consécutive aux crises sera efficacement combattue, selon Comby, par l'huile de foie de morue. Du même point de vue, on pourra conseiller, les ferrugineux, les arsenicaux, la médication phosphatée, les bains salés ou sulfureux.

CONCLUSIONS

I. L'Hémoglobinurie paroxystique est une affection rare, mais non exceptionnelle chez l'enfant.

Elle reconnait des causes occasionnelles, dont le principale, mais non l'unique est le froid, et des causes déterminantes, dont la principale est la syphilis héréditaire.

L'expression d'hémoglobinurie *essentielle* ne saurait donc convenir à cette affection pas plus chez l'enfant que chez l'adulte.

II. La Pathogénie n'est pas entièrement élucidée.

On peu distinguer, à ce point de vue, des hémoglobinuries sans hémoglobinhémie, qui peuvent être d'origine rénale ou musculaire, et des hémoglobinuries avec hémoglobinhémie, dont la condition est une destruction intravasculaire des globules rouges.

III. Comme chez l'adulte, l'affection se présente ordinairement sous forme de crises évoluant en trois

phases de frisson, chaleur, sueur et caractérisées par la présence de l'hémoglobine dans les urines.

Mais ici, les formes larvées avec prédominance des troubles vaso-moteurs, semblent relativement moins rares que chez l'adulte.

IV. Le diagnostic est généralement facile. Il repose sur la présence de l'hémoglobine dans l'urine et l'allure spéciale de la crise d'hémoglobinurie.

Les formes franches ne peuvent guère être confondues qu'avec la fièvre bilieuse hémoglobinurique qui est exceptionnelle dans nos climats et n'évolue qu'en terrain paludéen.

Les formes larvées peuvent offrir une ressemblance embarassante avec la maladie de Raynaud.

V. L'Hémoglobinurie paroxystique est une affection tenace qui ne montre pas une tendance bien marquée à la guérison spontanée.

Le pronostic immédiat est favorable.

Le pronostic éloigné doit être réservé, étant donné la possibilité d'altérations rénales et surtout l'action débilitante et cachectisante de la maladie. Cependant la guérison est souvent obtenue au moyen du traitement antisyphilitique.

VI. Le traitement de l'accès consiste dans le repos au lit.

Dans l'intervalle des crises, il faut instituer de parti pris, le traitement spécifique qui donne ordinairement des résultats très satisfaisants.

On pourra recourir également, particulièrement si l'affection est rebelle au traitement spécifique, à la méthode sérothérapique inaugurée par Widal et Rootaine.

Vu : *Le Président de thèse*,
CHAUFFARD.

Vu : *Le Doyen*,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Inédite)

Communiquée par M. le docteur Sebilleau

Dans le courant du mois de mars 1911, la jeune X..., âgée de neuf ans, fut amenée par sa mère à ma consultation.

Je me trouvai en présence d'une enfant très malingre, très chétive, très amaigrie, aux lèvres décolorées, aux joues pâles et légèrement jaunâtres.

J'interrogeai la mère sur les antécédents de l'enfant et j'appris les détails suivants : le père était syphilitique et s'était mal soigné. Il avait transmis la syphilis à sa femme et l'enfant avait été conçue au moment où les deux conjoints étaient en période active de leur maladie. Malgré cela, la grossesse s'était assez bien passée, l'accouchement avait été normal et l'enfant était née avec les apparences d'un nouveau-né bien conformé. Mais, au bout de quelques mois, l'enfant déclina, s'amaigrit, et on eut beaucoup de peine à l'élever. Elle fut atteinte de kératite intersti-

tielle dont je pus constater les traces le jour où je l'examinai.

On me l'amenait parce que, depuis deux ans, elle urinait par intermittence, du sang. Tous les deux jours, parfois tous les jours, quand il faisait froid, elle était prise d'un frisson, d'une sensation de malaise général, de grande fatigue, de douleurs dans les membres et dans la poitrine, de pâleur. Puis elle demandait à uriner et rendait alors des urines rouges noirâtres. Cette miction sanglante laissait l'enfant très abattue pendant quelques jours. Après quoi elle pouvait reprendre sa vie normale. Je n'eus pas de peine à reconnaître, dans l'énumération de ces symptômes, des crises d'hémoglobinurie paroxystique essentielle. Depuis, je pus voir des urines émises pendant les crises. Elles étaient noirâtres, ne laissaient pas déposer de globules au fond du vase, contenaient une grande quantité d'albumine. Ce n'étaient pas des urines hématuriques, mais nettement des urines hémoglobinuriques.

J'examinai les organes de l'enfant : les poumons étaient sains, le cœur normal. Le tube digestif fonctionnait normalement. Mais l'appétit manquait souvent. Je constatai une légère hypertrophie du foie qui débordait les fausses côtes de deux travers de doigt. La rate était grosse et percutable sur une étendue de cinq bons travers de doigt.

Comme je l'ai dit plus haut, les yeux présentaient des lésions de kératite interstitielle, je demandai à la mère quels traitements on avait essayés pour enrayer ces crisess. On avait successivements prescrit des pilules mercurielles et du sirop de Gibert. Pilules et sirop n'avaient donné aucun résultat. Je prescrivis alors des injections intra-musculaires d'Hectine A et je commençai de suite une série. J'injectai tous les deux jours un tiers de centimètre cube d'Hectine jusqu'à concurrence de douze injections.

Les résultats furent surprenants. A partir de la troisième injection, les crises s'espacèrent, ne revinrent plus qu'à de rares intervalles.

Après une série de douze injections je laissai l'enfant se reposer un mois et recommençai une nouvelle série et cela pendant un an.

L'hiver dernier, l'enfant eut une seule crise qui vint un jour où elle avait contracté un léger refroidissement. En même temps que les crises disparaissaient, l'état général devenait meilleur, les forces augmentaient, la pâleur diminuait et actuellement l'enfant est complètement transformée.

OBSERVATION II

Max Bruckner. — Jahrb. fur Kinderheilk, 1911

Enfant de trois ans et demi, bien développé. Il est amené à l'hôpital parce que depuis un an il émet des urines rouges, quand il sort par un temps froid.

A l'examen on note un peu de subictère de la face, quelques ganglions axillaires, inguinaux, cervicaux et un ganglion sus-épitrochléen du côté gauche. Le foie non douloureux dépasse le rebord costal de 3 centimètres. Les urines recueillies au cours d'une crise ayant eu lieu la veille de l'entrée, contiennent 2 grammes o/o d'albumine et présentent les réactions de l'hémoglobine.

La réaction de Wassermann est positive chez l'enfant et chez la mère.

On essaya de provoquer une crise en maintenant les pieds du petit malade dans un bain d'eau glacée. Sur 10 essais, 4 seulement furent positifs, pour des bains variant

de 30 à 50 minutes. Les réactions de l'hémoglobine disparaissaient de l'urine 4 ou 5 heures après le début du bain. Dans les quatre cas, les réactions générales furent très peu marquées : absence de bâillements, de frissons, d'hyperthermie considérable.

Dans un cas seulement la température s'éleva à 38°. Dans un autre cas l'enfant présentait du subictère le lendemain de l'épreuve.

En dehors des crises provoquées, les urines ne contenaient ni hémoglobine, ni éléments figurés.

L'auteur a répété les expériences de Donath et Landsteiner, Moro et Noda, et est arrivé aux mêmes conclusions.

OBSERVATION III

Meyer Betz. — Deutsches arch. fur Klin. Med. 1910.

Un jeune garçon de treize ans, dont le père était mort de tuberculose et dont la mère n'avait ni fait de fausses couches, ni engendré d'enfant mort-né, fut amené à la clinique de Müller, pour des troubles de l'état général et une coloration noire de l'urine.

Il avait toujours été délicat dans sa première enfance et avait eu la rougeole et un gonflement des articulations à neuf ans. Depuis l'âge de six à sept ans, il avait souffert d'épistaxis, qui à dix ans avaient été particulièrement violentes et s'étaient accompagnées d'urines sanglantes pendant deux jours. Depuis, il avait eu annuellement un ou deux accès analogues, après lesquels il se trouvait dans un état de faiblesse tellement accentué qu'il ne pouvait monter les escaliers sans aide. En 1909, cette faiblesse avait

pris des proportions plus grandes encore ; il était incapable de s'habiller et marcha pendant un certain temps sur la pointe des pieds. Un des accès s'était accompagné de vomissements, douleurs abdominales et de sensations de chaleur. Les accidents ne survenaient pas sous l'influence du froid.

L'accès pour lequel il entra à l'hôpital, débuta dans la nuit du 27 au 28 novembre 1909, par des vomissements, des douleurs abdominales et de l'épistaxis, qui se répéta la nuit suivante ; l'urine sanglante n'est apparue que le jour suivant en même temps qu'une recrudescence de l'épistaxis et une grande faiblesse. A son entrée, le pouls était à peine sensible, la pression basse.

Etude du sang : diminution légère du nombre des hématies, hyperleucocytose, avec petitesse relative du nombre des lymphocytes.

Grande quantité d'hémoglobine daes l'urine.

Extension passive de l'avant-bras, impossible au-delà d'un angle de 120°, des deux côtés et flexion des mains et supination à gauche limitées par la résistance des antagonistes. Aux membres inférieurs, il en était de même pour l'abduction et la flexion des cuisses, les mouvements de la jambe et la flexion dorsale des pieds qui étaient en « varus équin ». Les mouvements actifs étaient tous sans force, le malade ne pouvait se tenir debout.

En mars 1910, nouvel accès abortif d'hémoglobinurie, avec contracture des mollets qui persista d'ailleurs du côté droit.

OBSERVATION IV (résumée)

Léon Tissier et Troisier. (Travail du laboratoire Hutinel). Gaz. des Hôp. 16 déc. 1909.

P. J., 17 ans, a toujours eu le teint d'un cholémique. Mère en très bonne santé. Le père eut à plusieurs reprises des coliques hépatiques suivies d'ictère.

Renseignements vagues sur les antécédents personnels : crises douloureuses depuis plusieurs années, mises sur le compte soit d'entéro colite, soit d'appendicite, soit de coliques hépatiques. Le seul souvenir précis est la constatation au moment des crises abdominales, d'urines rares et foncées.

Le 31 juillet 1909, à la suite d'un violent exercice physique en pleine chaleur, le malade accuse un refroidissement. Aussitôt après, malaises, sensation de fatigue extrême, élévation de la température. Anorexie. Du 1er au 3 août, la température oscille entre 38° et 39°. Il y a des selles fétides et hypercolorées, des douleurs articulaires au genou droit et aux articulations des phalanges. On prescrit le régime lacté, du benzoate et du salicylate de soude.

Le 4 août, il est examiné par l'un de nous : teint subictérique, sclérotiques jaunes, langue saburale, région épigastrique un peu douloureuse à la palpation, foie un peu gros, rate normale. Le genou droit est tuméfié et la syenoviale contient une certaine quantité de liquide. L'articulation phalango-phalanginienne du médius droit est également gonflée et très douloureuse. Température, 39°. Selles hypercolorées, contenant beaucoup de stercobiline. Urines rares, couleur de bière brune, contenant de l'albumine, de l'urobiline, de l'hémoglobine.

Amélioration depuis le 5 août, malgré quelques douleurs dans l'épaule droite.

Part à Vichy en fin septembre. Nouvelle crise, le 26 septembre, à la suite de fatigue musculaire : douleurs lombaires, mais non articulaires, hémoglobine.

Le 4 novembre, à la suite d'une promenade de 2 heures en automobile découverte par temps frais : douleurs de reins, anorexie, urines foncées, contenant un peu d'albumine et d'hémoglobine, quelques douleurs dans l'articulation phalango-phalanginienne de l'annulaire droit qui est un peu tuméfiée. Disparition complète de tous ces accidents le 8 novembre.

Le 21 novembre, il est examiné par le professeur Chauffard qui conclut comme nous à des crises d'hémoglobinurie paroxystique.

Réaction de Donath lente, mais positive le 6 août, négative les 10 et 27 novembre.

Réaction de Gmelin, positive le 6 août seulement.

Réaction de Wassermann, négative.

Il existait dans le sang de la polyglobulie.

Les auteurs font remarquer l'analogie qui existait entre les arthropathies observées et les arthropathies de la maladie du sérum due aux injections de sérum hétérogène.

OBSERVATION V

(C. Francioni. — R. di Clinica pediatrica. — Juillet 1909.)

Garçon de cinq ans et demi, hérédo-syphilitique, entré à la clinique de Florence, le 12 janvier 1908.

Depuis deux mois, les parents ont remarqué que dans les journées froides, l'enfant émet une urine plus ou moins

rouge, sans autre trouble qu'une soif intense L'urine examinée avait la couleur café et contenait de l'hémoglobine dissoute sans hématies.

Le petit malade pèse 16 kilog. 450. Il a un bon aspect et ne présente pas de stigmates. Le foie déborde l'arc costal de deux travers de doigt, la rate est un peu grosse.

On essaie de provoquer la crise en mettant les pieds dans l'eau froide, on échoue. Le 16 janvier, on le fait promener pendant une heure dans le jardin, alors apparaît de l'urticaire à la face, les mains sont froides, les urines ne sont pas rouges mais contiennent un peu d'albumine. Le lendemain même expérience, urine légèrement colorée avec apparition de la raie spectroscopique de l'hémoglobine.

L'examen du sang donne : hématies, 4.200.000 ; leucocytes, 6.837 ; hémoglobine, 11.6 o/o.

Plusieurs poussées d'urticaire. On renvoie l'enfant chez lui le 16 avril. Quatre jours après il est pris de malaise, de céphalée, de prurigo et rend une urine rouge, hémoglobinurique.

Pendant tout l'été pas de crise.

Aux premiers froids, quelques plaques d'urticaire. Le 1er décembre, frissons à l'école, paleur de la face, urines très rouges ; le soir 38°6 de température. Reprise du traitement (frictions).

Guérison, sauf quelques poussées d'urticaire. Le 3 février, nouvel accès.

La réaction de Wassermann était positive.

OBSERVATION VI

Ch. Hermann. — Arch. of Pediatre, février 1903

Garçon de quatre ans et trois mois. Il y a six ans que les parents sont mariés. Le père contracta la syphilis avant

son mariage. Il fut traité pendant un an par la voie digestive. La mère n'a jamais eu de fausses couches. Pas d'autre enfant. L'accouchement a été normal.

A l'âge de 4 mois, l'enfant présenta des signes non douteux de syphilis. Traitement mercuriel pendant un an. Guérison. Rougeole et coqueluche.

Le 14 novembre 1902, l'enfant est présenté au médecin pour des accès d'hémoglobinurie datant de quatre semaines (parfois deux en un jour, puis trois ou quatre par semaine).

Examen : enfant délicat, anémique ; fissures aux lèvres, dents cariées ; souffle vasculaire au cou ; rate débordant les fausses cotes.

Les accès surviennent en général vers 10 heures du matin. En jouant, l'enfant devient triste, irritable, baille plusieurs fois, frotte son front et se plaint de douleurs de tête. Puis vient un frisson, les lèvres sont bleues, la face est pâle, les jambes sont comme du marbre. Il dit alors qu'il se sent fatigué et demande à se coucher. Après un sommeil d'une demi-heure, pendant lequel la température monte et la peau reprend sa couleur normale, il rend une urine rouge brun et se sent beaucoup mieux. L'urine est ensuite moins colorée et laisse déposer des urates. Pendant les accès, la mère n'a jamais remarqué ni œdème, ni purpura, ni urticaire. La durée de l'accès est de une heure à une heure et demie. La mère ne croit pas que le refroidissement ou la marche ramènent les accès.

Le 14 novembre, traitement mixte. Le 18, attaque sérieuse d'une heure et demie. Le 23, attaque légère en jouant : légère cyanose, pas de frisson, urine rouge brun. Le 27, frisson avec cyanose, vomissements et fièvre. La veille, l'enfant avait pris un bain tiède, pendant lequel il

avait eu un léger frisson. Le 8 décembre, légère attaque. Le 28, pas d'attaque depuis le 8 ; la rate ne dépasse plus les fausses côtes.

Urine à la suite de l'accès du 13 novembre : couleur rouge brun ; sédiment brun ; réaction acide : densité 1.030; albumine 3,5 p. 100 ; pas de sérine ; pas d'indican ; pas de corpuscules rouges ; quelques cylindres ; cristaux d'hémoglobine.

OBSERVATION VII

J. Mc. Caw. — *Brit. Med. Journal*, juillet 1903.

Une filtette de cinq ans dix mois est reçue, le 13 décembre 1901, à l'hôpital d'enfants de Belfast. Elle a souffert depuis deux mois de frissons accompagnés d'urines noires. Ces attaques survenaient une fois par semaine et étaient précédées de douleurs dans les côtés. Deux autres enfants. Un enfant mort-né à sept mois. La mère raconte que sa fille a eu à deux mois une éruption suspecte, puis des fissures labiales.

Au moment de l'entrée, l'enfant est pâle, jaune et rend des urines analogues à du porter. Par le repos, il se dépose un sédiment contenant des urates et de l'hémoglobine sans globules rouges. Urines semblables les 21 et 24 décembre. les 14 et 15 janvier.

Avant l'attaque, la température est au-dessous de 37, elle s'élève à 38 après l'attaque. Constipation.

Aucune attaque entre le 15 janvier et le 5 mars 1902.

Traitement : Repos au lit à la chaleur et régime lacté, au moment des paroxysmes.

Dans les intervalles on donne du mercure.

L'examen du sang montre: hématies 2.660.000 ; leucocytes 5.600 : hémoglobine 35 p. 100.

OBSERVATION VIII

Guaita et Valvassò Peroni : *Boll. del. assoc. sanit. Milanese*, 1899

Il s'agit d'un garçon de cinq ans trois mois, entré à l'hôpital le 3 novembre 1897. Le père, âgé dé 47 ans, a eu la siphilis à 16 ans, s'est marié à 32 ans après avoir été traité. La mère fut contagionnée la première année de son mariage et traitée en conséquence. Elle eut 15 grossesses, dont 11 à terme et 4 avant. Cinq premiers enfants nés macérés, les 5 suivants morts à bref délai. Le petit malade est le 10e enfant.

Il souffre depuis deux ans et demi. Un jour d'hiver, à la suite d'un refroidissement, à la campagne, il fut pris de frissons, de soif, de cyanose, de fièvre et rendit des urines noires. L'accès,dura quelques heures, mais il se répéta à différents intervalles, tantôt 3 ou 4 fois par semaine, tantôt une fois par mois. La fièvre dépassa rarement 38°, 38°5. Pendant l'accès, l'urine est couleur malaga et peu abondante ; pas d'ecchymoses ni de purpura sur le corps. Le nombre total des accès a été de cent environ.

Pas de stigmates d'heredo-syphilis. Causes occasionnelles : changements de temps plutôt que froid.

Le 6 novembre, on examine l'urine : urée, 22 p. 1.000 ; densité, 1025 ; réaction acide, pas d'albumine ni de pigments billaires. Le sang est normal. Survient un accès vers cinq heures du soir. L'enfant accuse une douleur dans les pieds qui deviennent bientôt froids, cyanosés, gonflés ; en même temps, frissons (37°1). Au bout d'une demi-heure, 200 gr. d'urine malaga ; au bout d'une heure, 60 gr. d'urine moins foncée ; au bout de deux heures, urines claires.

L'accès se termine par une sueur discrète à la face, au cou et aux mains, environ 10 heures après le début.

L'urine de l'accès donne à l'examen : couleur rubis ; acidité ; densité, 1025 ; albumine, 1,5 o/o ; urée, 17 p. 1000. Réaction de l'hémoglobine.

Sang : hémoglobine, 45 o/o au lieu de 65 avant l'accès. Globules rouges, 2.100.000 ; leucocytes, 11.250.

A partir du 23 novembre 1897, cure mercurielle (injections). Les accès ne disparaissent pas, au contraire. On remplace les injections par des frictions (60, du 11 décembre 1897 au 15 février 1898). Amélioration. Le taux de l'hémoglobine atteint 60, 70, 75 o/o. Quelques accès dûs aux changements de temps, aux baisses barométriques. Après la cure mercurielle intensive, on donne l'iodure. L'hémoglobine monte à 90 o/o, les globules atteignent 3.400.000.

Bref, l'enfant a gagné quatre kilogs et a présenté une amélioration presqu'équivalente à une guérison.

OBSERVATION IX (Résumée)

Variot : *Journal de Clin. et de Thér. infantiles, 29 mars 1894.*

Le fait que je vais rapporter me paraît mériter l'attention à cause de l'intensité des troubles vaso-moteurs cutanés qui précédèrent les décharges hémoglobinuriques et des douleurs très vives qui accompagnèrent ces troubles vaso-moteurs. Mackensie a déjà noté l'aspect livide des oreilles et des mains, se rapprochant de ce que l'on voit dans l'asphyxie locale des extrémités.

La jeune Angèle M., se présente à la consultation du dispensaire de Belleville, au commencement de janvier

1894. La mère vient consulter parce que son enfant a des plaques violettes et qu'elle souffre beaucoup des jambes et des pieds.

Le Dr Dufestel constate sur la face externe des jambes et sur la face dorsale des pieds, des plaques livides et froides qui lui font songer d'abord à une exsudation purpurique.

Cette première idée fut bien vite abandonnée, mais elle prouve combien les troubles vaso-moteurs étaient prédominants. La mère revient quelques jours après avec un flacon d'urine couleur café noir, et le diagnostic d'hémoglobinurie a frigore, fut porté après l'examen microscopique de l'urine.

Le père, peintre, parait avoir succombé à trente trois ans, à des accidents d'encèphalopathie saturnine. La mère bien portante n'a jamais eu de fausses couches. La petite fille bien portante jusqu'à deux ans n'a jamais eu d'affection contagieuse. Tous les étés elle se porte bien. Les accidents ne surviennent que lorsque le froid arrive. Alors elle commence à souffrir des pieds. des jambes et du visage quand on l'expose à une basse température ; elle ressent des douleurs très vives, des picotements dans ces parties, elle pleure, elle s'agite. On provoque pour ainsi dire à volonté des crises douloureuses. Le 8 février au matin, la mère et l'enfant m'attendaient dans un cabinet chauffé du dispensaire de Belleville. L'enfant était tranquille et ne souffrait pas, je fis découvrir les pieds et les jambes et je constatai que la peau avait sa coloration et sa température normale. La mère, sur ma demande, la fit sortir pour la promener au dehors pendant vingt minutes. La température était assez rigoureuse.

Lorsque l'enfant rentra elle était tout en larmes, les pommettes des joues et les bords des pavillons des oreilles

étaient violacés, des larges plaques livides étaient apparues sur le dos des pieds et dans la région malléolaire, les orteils étaient bleus à l'extrémité.

En touchant ces surfaces cyanosées, on sentait qu'elles étaient froides et l'enfant se plaignait très vivement, soit que la douleur fut spontanée, soit qu'elle fut déterminée par le simple contact de la peau. Au dire de la mère, il fallait une heure et demie à deux heures pour que ces plaques violettes disparussent, dans une chambre bien chauffée. Le lendemain de cette petite crise la mère m'apporta un flacon d'urine tout à fait brune.

A l'examen, tous les organes semblent normaux. Aucune trace de rachitisme ni de syphilis héréditaire.

Le 5 mars, au retour de la visite à l'hôpital Hérold, nouvelle crise.

OBSERVATION X

Œdème aigu circonscrit de la peau. Hémoglobinurie paroxystique.

Joseph. — Premier Congrès des Dermatologistes allemands. Prague, 1889.

Un enfant de cinq ans vient à la policlinique le 8 mai 1888. Depuis deux ans, chaque fois qu'il s'expose au froid, il a des œdèmes aigus circonscrits de la peau, disparaissant sans traces après un court séjour à la chambre. Pendant l'hiver 1887-1888, nouvelle rechute avec hémoglobinurie, l'urine était presque noire. Après un séjour au lit, il était rétabli le lendemain.

Un cousin de huit ans avait la même maladie.

Malgré cette affection, l'enfant est vigoureux, bien constitué, d'un bon tempérament.

Entre les paroxysmes l'urine est normale et sans albumine.

Behrend, à ce propos, a prétendu que l'œdème aigu de la peau, n'était peut-être qu'un urticaire gigantesque.

OBSERVATION XI

Dyce Duckworth. — In thèse de Brandt.

R... S., cinq ans, entra le 28 novembre 1891, à l'hôpital S. Bartholomew.

Depuis trois jours elle accuse des frissons le matin, ses doigts et ses orteils devenaient bleus. L'urine du 27 novembre était couleur de sang.

Pendant sa première année, elle eut une éruption, du coryza chronique, et prit du mercure. Vers deux ans, kératite interstitielle. En décembre 1890, elle a été reçue à l'hôpital pour quelques jours, les urines ayant été couleur de sang à plusieurs reprises pendant la quinzaine précédente.

Dans les urines on trouve de l'albumine, des urates, de l'hémoglobine.

Etat actuel : front proéminent ; kératite interstitielle double ; nystagmus latéral ; écoulement fétide des deux oreilles ; légère dacryocystite. Engorgement ganglionnaire sous-maxillaire et chapelet rachitique sur les côtés. Doigts cyanosés. Orteils du pied gauche et trois premiers du pied droit cyanosés.

Au cours de son séjour, les dernières phalanges des or-

teils indiqués ont subi la gangrène sèche et furent éliminés.

Quelques mois après, elle revient avec des exostoses syphilitiques des deux tibias.

Traitement : sirop d'iodure de fer et huile de foie de morue.

OBSERVATION XII (résumée)

In Thèse de Veeck.

Angèle X..., 12 ans, sans antécédents héréditaires ni personnels.

A l'âge de 4 ans, à la suite d'un refroidissement, l'enfant a des urines rouges et est prise de frissons. Depuis cette époque, chaque hiver, dès que l'enfant s'expose au froid, crise d'hémoglobinurie.

Au début des accès, on note une cyanose de la face, cyanose surtout marquée aux oreilles, une cyanose des mains et des pieds. En même temps, on constate un œdème manifeste des pieds et des mains et la présence de plaques urticariennes très nettes et très intenses. Ces plaques apparaissent sur un œdème nettement circonscrit et s'accompagnent d'un prurit assez intense. Ces plaques durent une demi-heure et disparaissent. L'enfant se plaint de courbature généralisée, de maux de tête, de douleurs violentes surtout dans les jambes et les bras. Pendant la crise, nous avons noté une légère augmentation du foie. Cette crise dure deux ou trois heures, disparaît, l'enfant étant couchée et tenue au chaud, puis la petite malade s'endort et se réveille ne se plaignant plus d'aucune douleur.

On a pu provoquer des crises en mettant un morceau de glace dans la main de la malade. Dix minutes après l'exposition au froid, elle rend une urine hémoglobinurique, couleur sirop de groseille et tandis qu'avant la crise on ne notait pas d'albumine, celle-ci apparaît avec la coloration des urines.

Suivant l'intensité de la crise, l'hémoglobinurie persiste 10, 12, 15 heures. Elle atteint son maximum quatre à six heures après le début de la crise et va ensuite en diminuant.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et FEUILLÉ. — Hémoglobinurie expérimentale. « Société de Biologie, 3 juin 1911. »
« Société médicale des Hôpitaux, 7 février 1908. »

AZALBERT. — Thèse de Paris 1891.

BAGINSKI. — Un cas d'hémoglobinurie chez un enfant. « Berlin. Klin. Wochens, 25 juillet 1887. »

BALSER. — De l'hémoglob. parox. a frigore et de ses rapports avec les autres affections causées par le froid au cours de la syphilis. « La Syphilis, déc. 1904. »

BARRION. — Thèse de Paris, 1885.

BASTIANELLI. — L'Hémoglob. consécutive à la marche, ses rapports avec l'albuminerie fonctionnelle. « Bollet. del Soc. Lancisiana degl. Osp. d. Roma 1888, fasc. 4. »

BÉCART. — Considérations sur l'hémoglob. et les hémoglob. brightiques, Thèse de Paris 1895.

Blanc. — Thèse de Paris, 1896.

Boas. — Contrib. à l'étude de l'hémoglob. parox. « Deutsches Arch. f. Klin. Méd. 1882. »

Brandt. — Thèse de Paris 1895.

Bruckner. — Hemoglob. parox. a frigore chez un enfant. « Jahrb. f. Kinderheilk, 1911. »

Camus. — Les hémoglobinuries. Etude pathogénique. Thèse de Paris, 1903.

Camus et Pagniez. — L'Hémoglob. musculaire. « Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 11 août et 1er décembre 1902. »

Castaigne et Simon. — Pratique des maiadies des Enfants, III. page 192.

Chauffard. — Société médi des Hôp. 14 juin 1895.

Chéron. — Les hémoglobinuries. Revue gér érale. « Gazette des Hôp. 1890, nº 55. »

Chvostek. — Ueber das Wesen der paroxysmalen Hémoglob. Leipzig-Vienne, 1896.

Cima. — Un cas d'hémoglob. parox. chez un enfant hérédosyph. « Pediatra oct. 1897. »

Comby. — Hémoglob. parox. a frigore et hérédo-syphilis. « La méd. Infantile, 1895. »

Coperman. — Pathologie de l'hémoglob. parox. « The practionner, sept. 1890. »

Courmont. — « Soc. med. des Hôp. 30 déc. 1904. »

COURTOIS-SUFFIT. — Hémoglob. parox. et hérédo-syphilis. « La Médecine moderne. »
Article Hémoglob. par. du traité de Debove et Achard.

DELABROSSE. — Thèse de Paris, 1889.

DONATH et LANSTEINER. — « Central. fur. Bakt. nov.1907. »

DRESSLER. — « Virchows Archiw. 1854. »

DU CASAL. — « Soc. méd. des Hôp. 9 déc. 1881. »

EASON. — Sur la pathogénie de l'hémogl. parox. « Edimburgh med. journal, janvier 1906. »

FOIX et SALLIN. — « Société de Biologie, 2 déc. 1911. »

FOURNIER. — Traité de la syphilis. T. II.

FRANCIONI. — « R. de clinica pédiatrica, juillet 1909. »

FRANCIS. — Hémoglob. parox. chez un enfant de quatre mois. « Méd. Times, 1875. »

GILBERT ET CHABROL. — « Société de Biologie,13 mai 1911. »

GILBERT, CHABROL, BERARD. — « Société de Biologie, 9 déc. 1911. »

GÔTZE. — Cont. à l'étude de l'hémogl. parox. « Berlin. Klin. Wochens, 10 nov. 1884. »

GUAITA ET VALVASSORI-PERONI. — « Bull. de l'assoc. sanitaire milanaise, 1899. »

GULL. — « Guys Hospital Rep. 1886-XII-381. »

HAYEM. — « Soc. méd. des Hôp. 1881, 22 février 1888, 8 mars 1889. »

HENOCQUE. — Article Hémogl. parox. in Dictionnaire des Déchambre.

HERMAN. — « Arch. of. Ped. février 1903. »

HEUBNER. — « Deutsches Arch. für Klin. Med. 1879. »

HORNUS. — L'hémogl. parox. essai pathogénique. Thèse de Lyon, 1904.

HUTINEL ET MERKLEN. — Traité des maladies des Enfants, III. p. 636.

JOSEPH. — Premier Congrès des dermatologistes allemands. Prague, 1889.

LAYRAL. — Hémoglob. parox. chez un enfant atténuée par une rougeole intercurrente. (Association française pour l'avancement des sciences. Congrès de Saint-Etienne, 1897).

LEGENDRE. — Soçiété de Pédiatrie, janvier 1901.

LÉPINE. — « Revue mensuelle 1880. »

LÉPINE. — « Lyon médical, 9 sept. 1889. »

LÉPINE. — « Bulletin médical, 15 janvier 1888. »

LÉPINE. — « Société médicale des Hôp. 24 février 1888. »

LION. — « Société de Biologie, 29 déc. 1894. »

LUZZATI et SORGENTE. — « Arch. f. Rinderheilk, 1901. »

MAC CAW. — « Brit. med. journal, juillet 1903, »

MACKENSIE. — L'hémogl. parox. « The Laucet 1879, 26 janvier, 2-9 février 1884. »

MATTIROLO ET TEDESCHE. — « Comptes rendus de l'acad. de med. de Turin, janvier 1903. »

MESNET. — Mémoire sur l'hémogl. dite parox. qu'il propose d'appeler hémogl. « a frigore ». (Bull. ac. de méd. 1881, 2e sem. t. X. page 372).
« Archives générales de médecine, 1881, p. 513. »

MEYER-BETZ. — Un cas d'hémogl. accompagnée de paralysies musculaires (Deutsches Arch. f. Klin. med. 1910).

MONGOUR ET GAUTHIER. — « Gazette hebd. des sciences méd. de Bordeaux, 8 sept. 1907. »

MORO, NODA ET BENJAMIN. — Hémoglob. parox. et hémolyse in vitro « Munchen med. Wochensch, 1909. »

MURRI. — « Riv. Clin. d. Bologna, 1879 (IX-33-97-289-321), 1885 (IV-V). »

NOLF. — « Soc. Méd. des Hôp. 26 nov. 1909. »

PEL. — « Nederlandsch, Fydosch. v. géneeskunde, juin 1907. »

PIGNERÔ. — Poche note clinico statistiche e de terapia raccolte durante l'anno 1896.

RINONAPOLI. — « Arch. ital. di Pédiatra, nov. 1891. »

A. ROBIN. — « Journal de médecine de Paris, 1888. »

A. ROBIN. — « Journal de méd. et de chir. pratiques, 1895. »

A. ROBIN. — « Société méd. des Hôp. 13 mars 1888. »

A. ROBIN. — Traité de thérapeutique, 1895.

A. Robin et Binet. — Les échanges resp. dans l'hémogl. parox. « Archives générales de méd. sept. 1897. »

Roques. — Soc. méd. des hôp., 18 février 1898.

Rosenback. — « Berlin. Klin. Wochenschr, 8-15 mars 1880 »

Rostaine. — In Précis de syphiligr. de gaucher.

Saundby. — « Med. Times, 1880-I-476 et 4 février 1882. »

Soltmann. — Congrès de méd. internat. de Rome, 1894.

Tissier et Troisier. — « Gazette des Hôpitaux, 16 décembre, 1909. »

Torio. — Thèse de Paris, 1881.

Trumpp. — Hémogl. parox. chez un frère et une sœur. « Munchen med. Wochens, 1897. »

Vaquez et Marcano. — « Archives de médecine, 1896. »

Variot. — « Journal de clinique et de thérapeut. infantiles, 29 mars 1894. »

Veeck. — Thèse de Paris, 1899.

Widal, Abrami et Brulé.— «Société de Biologie, 19 octobre 1907. »

Widal et Rostaine.— « Soc. de Biologie : 18 février 1905, 4 mars 1905, 24février 1906, 15 février 1908. »

Wiltshire. — Hémogl. parox. chez un enfant de sept mois « Transact. Pathol. of. sociéty of London 1867. »

Winckel. — « Berlin. Klin. Wochensch. 1879. »

IMPRIMERIE SPÉCIALE
de la Librairie OLLIER-HENRY
26 — Rue Monsieur-le-Prince — 26
PARIS (VI^e^)